

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita contiene 250 mg di fulvestrant in 5 mL di soluzione.

Eccipienti con effetti noti (in 5 mL):

Etanolo anidro (500 mg)

Alcool benzilico (500 mg)

Benzil benzoato (750 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione, limpida, da incolore a gialla, viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fulvestrant è indicato

- in monoterapia per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi nelle donne in postmenopausa:
 - non precedentemente trattate con terapia endocrina, o
 - con ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia antiestrogenica.
- in associazione a palbociclib per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente (vedere paragrafo 5.1).

In donne in pre- o perimenopausa, la terapia di associazione con palbociclib deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Donne adulte (incluse anziane)

La dose raccomandata è 500 mg ad intervalli di un mese, con una dose aggiuntiva di 500 mg somministrata due settimane dopo la dose iniziale.

Quando fulvestrant è somministrato con palbociclib, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di palbociclib.

Prima dell'inizio del trattamento con l'associazione fulvestrant e palbociclib e per tutta la sua durata, le donne in pre/perimenopausa devono essere trattate con agonisti dell'LHRH secondo la pratica clinica locale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 mL/min). La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nelle pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e quindi, si raccomanda cautela in queste pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti del dosaggio per le pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Tuttavia, dato che l'esposizione a fulvestrant può essere aumentata, fulvestrant deve essere utilizzato con cautela in queste pazienti. Non ci sono dati nelle pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fulvestrant nei bambini dalla nascita ai 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Fulvestrant Mylan deve essere somministrato come due iniezioni consecutive di 5 mL per iniezione intramuscolare lenta (1 o 2 minuti/iniezione), una in ciascun gluteo (area glutea).

Si deve usare cautela durante l'iniezione di Fulvestrant Mylan nel sito dorsogluteale a causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante.

Per le istruzioni dettagliate per la somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fulvestrant deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Fulvestrant deve essere utilizzato con cautela in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min).

A causa della via di somministrazione intramuscolare, fulvestrant deve essere usato con cautela nel trattamento di pazienti con diatesi emorragica, trombocitopenia o in trattamento anticoagulante.

Eventi tromboembolici sono frequentemente osservati nelle donne con carcinoma della mammella in fase avanzata e sono stati osservati durante le sperimentazioni cliniche con fulvestrant (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione quando fulvestrant viene prescritto a pazienti a rischio.

Eventi correlati al sito di iniezione che comprendono sciatica, nevralgia, dolore neuropatico e neuropatia periferica sono stati riportati con l'iniezione di fulvestrant. Si deve usare cautela durante la somministrazione di fulvestrant nel sito di iniezione dorsogluteale a causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Non ci sono dati a lungo termine sull'effetto di fulvestrant sul tessuto osseo. A causa del meccanismo d'azione di fulvestrant, c'è un potenziale rischio di osteoporosi.

L'efficacia e la sicurezza di fulvestrant (sia in monoterapia che in associazione a palbociclib) non sono state studiate nei pazienti con malattia viscerale critica.

Quando fulvestrant è somministrato con palbociclib, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di palbociclib.

Interferenza con test anticorpali per la determinazione dell'estradiolo

A causa della somiglianza strutturale di fulvestrant ed estradiolo, fulvestrant può interferire con i test anticorpali per la determinazione dell'estradiolo e può portare ad un falso aumento dei livelli di estradiolo.

Popolazione pediatrica

Fulvestrant non è raccomandato per l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti in quanto l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Fulvestrant Mylan contiene etanolo 10% in peso/volume (alcool)

Questo medicinale contiene il 10% in peso/volume di etanolo (alcool) come eccipiente, cioè 500 mg in 5 mL. La quantità presente nella dose di un trattamento (cioè due siringhe) di questo medicinale è equivalente a 25 mL di birra o 10 mL di vino. La quantità ridotta di alcool presente in questo medicinale non ha effetti rilevabili.

Fulvestrant Mylan contiene alcool benzilico

Questo medicinale contiene 500 mg di alcool benzilico in 5 ml, equivalenti a 100 mg/mL (10% in peso/volume). L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Uno studio clinico di interazione con midazolam (substrato del CYP3A4) ha dimostrato che fulvestrant non inibisce il CYP3A4. Gli studi di interazione clinica con rifampicina (induttore del CYP3A4) e ketoconazolo (inibitore del CYP3A4) non hanno evidenziato alcuna modifica clinicamente rilevante della clearance di fulvestrant. Pertanto non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti che ricevono in concomitanza fulvestrant e inibitori o induttori del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Le pazienti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Fulvestrant Mylan e per 2 anni dopo l'ultima dose.

Gravidanza

Fulvestrant è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Nel ratto e nel coniglio fulvestrant ha dimostrato di attraversare la placenta dopo singole dosi somministrate per via intramuscolare. Gli studi nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva inclusa un'aumentata incidenza di anomalie fetali e decessi (vedere paragrafo 5.3). In caso di gravidanza durante il trattamento con fulvestrant, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto e del potenziale rischio di interruzione della gravidanza.

Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con fulvestrant. Fulvestrant viene escreto nel latte dei ratti che allattano. Non è noto se fulvestrant sia escreto nel latte umano. In considerazione delle potenziali reazioni avverse gravi legate a fulvestrant nei lattanti, l'uso durante l'allattamento è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Gli effetti di fulvestrant sulla fertilità negli umani non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fulvestrant non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, poiché con fulvestrant è stata riportata molto comunemente astenia, le pazienti che manifestano questa reazione avversa devono prestare cautela quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Monoterapia

Questo paragrafo fornisce informazioni su tutte le reazioni avverse provenienti dagli studi clinici, dagli studi di post-marketing o da report spontanei. Nei dati raccolti relativi a fulvestrant in monoterapia, le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state reazioni al sito di iniezione, astenia, nausea e aumento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP).

Nella tabella 1 le seguenti categorie di frequenza per le reazioni avverse al farmaco (ADR) sono state calcolate sul gruppo di trattamento con fulvestrant 500 mg nell'analisi aggregata di sicurezza degli studi CONFIRM (Studio D6997C00002), FINDER 1 (Studio D6997C00004), FINDER 2 (Studio D6997C00006) e NEWEST (Studio D6997C00003) che hanno confrontato fulvestrant 500 mg con fulvestrant 250 mg. Le frequenze nella tabella 1 sono state basate su tutti gli eventi riportati indipendentemente dalla valutazione di causalità dello sperimentatore. La durata mediana del trattamento con fulvestrant 500 mg nell'insieme dei dati aggregati (inclusi gli studi sopra menzionati compreso lo studio FALCON) è stata di 6,5 mesi.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse di seguito riportate sono classificate in accordo alla frequenza ed alla Classificazione per Organi e Sistemi (SOC). I raggruppamenti per frequenza sono definiti in accordo alla seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco riportate nei pazienti trattati con fulvestrant in monoterapia

| Reazioni avverse in base alla classificazione per Sistemi, Organi e Frequenza | | |
|--|--------------|--|
| Infezioni ed infestazioni | Comune | Infezioni delle vie urinarie |
| Sistema emolinfopoietico | Comune | Ridotta conta piastrinica ^c |
| Disturbi del sistema immunitario | Molto Comune | Reazioni di ipersensibilità ^c |
| | Non comune | Reazioni anafilattiche |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Anoressia ^a |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Mal di testa |
| Patologie vascolari | Comune | Tromboembolismo venoso ^a |
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Nausea |
| | Comune | Vomito, diarrea |

| Reazioni avverse in base alla classificazione per Sistemi, Organi e Frequenza | | |
|---|--------------|--|
| Patologie epatobiliari | Molto comune | Enzimi epatici elevati (ALT, AST, ALP) ^a |
| | Comune | Valori elevati di bilirubina ^a |
| | Non comune | Insufficienza epatica ^{c,f} , epatite ^f , valori elevati di gamma-GT ^f |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Molto Comune | Eruzione cutanea ^e |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto Comune | Dolore muscolo-scheletrico ed articolare ^d |
| | Comune | Mal di schiena ^a |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Comune | Emorragia vaginale ^e |
| | Non comune | Moniliasi vaginale ^f , leucorrea ^f |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Astenia ^a , reazioni al sito di iniezione ^b |
| | Comune | Neuropatia periferica ^e , sciatica ^e |
| | Non comune | Emorragia al sito di iniezione ^f , ematoma al sito di iniezione ^f , sciatica, nevralgia ^{c,f} , |

^a Include reazioni avverse al farmaco per le quali l'esatto contributo di fulvestrant non può essere valutato a causa della malattia di base.

^b Il termine reazioni al sito di iniezione non include i termini emorragia nel sito di iniezione, ematoma nel sito di iniezione, sciatica, nevralgia e neuropatia periferica.

^c L'evento non è stato osservato in studi clinici maggiori (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frequenza è stata calcolata usando il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per il punto stimato. Questo è calcolato come 3/560 (dove 560 è il numero di pazienti negli studi clinici maggiori), che corrisponde alla categoria di frequenza "non comune".

^d Include: artralgia, e meno frequentemente dolore muscoloscheletrico, mialgia e dolore degli arti.

^e Le categorie di frequenza differiscono fra i dati aggregati di sicurezza e FALCON.

^f Non sono state osservate reazioni avverse al farmaco durante lo studio FALCON.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Le descrizioni incluse sono basate su un'analisi di sicurezza in un gruppo di 228 pazienti che hanno ricevuto rispettivamente almeno una (1) dose di fulvestrant e 232 pazienti che hanno ricevuto almeno una (1) dose di anastrozolo, nella fase 3 dello studio FALCON.

Dolore muscolo-scheletrico ed articolare

Nello studio FALCON, il numero di pazienti che ha riportato la reazione avversa dolore muscoloscheletrico ed articolare è 65 (31,2%) e 48 (24,1%) rispettivamente nei bracci di fulvestrant ed anastrozolo. Dei 65 pazienti nel braccio di fulvestrant, il 40% (26/65) dei pazienti ha riportato dolore muscolo-scheletrico ed articolare entro il primo mese di trattamento, ed il 66,2% (43/65) dei pazienti entro i primi 3 mesi di trattamento. Nessun paziente ha riportato eventi di Grado CTCAE ≥ 3 o che hanno richiesto una riduzione di dose, un'interruzione di dose o un'interruzione del trattamento a causa di queste reazioni avverse.

Terapia di associazione con palbociclib

Il profilo di sicurezza complessivo di fulvestrant quando usato in associazione a palbociclib si basa sui dati raccolti da 517 pazienti con carcinoma mammario o metastatico HR-positivo, HER2-negativo

nello studio randomizzato PALOMA3 (vedere paragrafo 5.1). Le più comuni ($\geq 20\%$) reazioni avverse di ogni grado riportate in pazienti trattati con fulvestrant in associazione a palbociclib erano neutropenia, leucopenia, infezioni, affaticamento, nausea, anemia, stomatite, diarrea, trombocitopenia e vomito. Le più comuni ($\geq 2\%$) reazioni avverse di Grado ≥ 3 sono state neutropenia, leucopenia, infezioni, anemia, AST aumentata, trombocitopenia e affaticamento.

La Tabella 2 riporta le reazioni avverse nello studio PALOMA3.

La durata mediana di esposizione a fulvestrant è stata di 11,2 mesi nel braccio fulvestrant + palbociclib e di 4,8 mesi nel braccio fulvestrant + placebo. La durata mediana di esposizione a palbociclib nel braccio fulvestrant + palbociclib è stata di 10,8 mesi.

Tabella 2 Reazioni avverse riportate nello Studio PALOMA3 (N=517)

| Classificazione per Sistemi, Organi e Frequenza Termine Preferito ^a | Fulvestrant + Palbociclib (N=345) | | Fulvestrant + placebo (N=172) | |
|--|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | Tutti i gradi n (%) | Grado ≥ 3 n (%) | Tutti i gradi n (%) | Grado ≥ 3 n (%) |
| Infezioni ed infestazioni | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Infezioni ^b | 188 (54.5) | 19 (5.5) | 60 (34.9) | 6 (3.5) |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Neutropenia ^c | 290 (84.1) | 240 (69.6) | 6 (3.5) | 0 |
| Leucopenia ^d | 207 (60.0) | 132 (38.3) | 9 (5.2) | 1 (0.6) |
| Anemia ^e | 109 (31.6) | 15 (4.3) | 24 (14.0) | 4 (2.3) |
| Trombocitopenia ^f | 88 (25.5) | 10 (2.9) | 0 | 0 |
| <i>Non comune</i> | | | | |
| Neutropenia febbrile | 3 (0,9) | 3 (0,9) | 0 | 0 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Riduzione dell'appetito | 60 (17.4) | 4 (1.2) | 18 (10.5) | 1 (0,6) |
| Patologie del sistema nervoso | | | | |
| <i>Comune</i> | | | | |
| Disgeusia | 27 (7.8) | 0 | 6 (3.5) | 0 |
| Patologie dell'occhio | | | | |
| <i>Comune</i> | | | | |
| Lacrimazione aumentata | 25 (7.2) | 0 | 2 (1,2) | 0 |
| Visione annebbiata | 24 (7.0) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Occhio secco | 15 (4.3) | 0 | 3 (1,7) | 0 |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | |
| <i>Comune</i> | | | | |
| Epistassi | 25 (7.2) | 0 | 4 (2.3) | 0 |
| Patologie gastrointestinali | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Nausea | 124 (35.9) | 2 (0.6) | 53 (30.8) | 1 (0,6) |
| Stomatite ^g | 104 (30.1) | 3 (0.9) | 24 (14.0) | 0 |
| Diarrea | 94 (27.2) | 0 | 35 (20.3) | 2 (1,2) |
| Vomito | 75 (21.7) | 2 (0,6) | 28 (16.3) | 1 (0,6) |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | |

| | | | | |
|---|------------|----------|-----------|---------|
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Alopecia | 67 (19.4) | NA | 11 (6,4) | NA |
| Eruzione cutanea ^h | 63 (18.3) | 3 (0.9) | 10 (5.8) | 0 |
| <i>Comune</i> | | | | |
| Cute secca | 28 (8.1) | 0 | 3 (1.7) | 0 |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| Affaticamento | 152 (44.1) | 9 (2.6) | 54 (31.4) | 2 (1,2) |
| Piressia | 47 (13.6) | 1 (0,3) | 10 (5.8) | 0 |
| <i>Comune</i> | | | | |
| Astenia | 27 (7.8) | 1 (0.3) | 13 (7.6) | 2 (1.2) |
| Esami diagnostici | | | | |
| <i>Molto comune</i> | | | | |
| AST aumentata | 40 (11.6) | 11 (3.2) | 13 (7.6) | 4 (2.3) |
| <i>Comune</i> | | | | |
| ALT aumentata | 30 (8.7) | 7 (2.0) | 10 (5.8) | 1 (0.6) |

ALT= alanina aminotransferasi; AST= aspartato aminotransferasi; N/n= numero di pazienti, NA=Non applicabile

^a I termini preferiti (PT) sono elencati secondo MedDRA 17.1.

^b Infezioni include tutti i PT che fanno parte della classificazione per sistemi e organi Infezioni ed infestazioni.

^c Neutropenia include i seguenti PT: Neutropenia, Conta dei neutrofilii diminuita.

^d Leucopenia include i seguenti PT: Leucopenia, Conta dei leucociti diminuita.

^e Anemia include i seguenti PT: Anemia, Emoglobina ridotta, Ematocrito ridotto.

^f Trombocitopenia include i seguenti PT: Trombocitopenia, Conta delle piastrine diminuita.

^g Stomatite include i seguenti PT: Stomatite aftosa, Cheilite, Glossite, Glossodinia, Ulcerazione della bocca, Infiammazione della mucosa, Dolore orale, Disturbo orofaringeo, Dolore orofaringeo, Stomatite.

^h Eruzione cutanea include i seguenti PT: Eruzione cutanea, Esantema maculo-papulare, Esantema pruriginoso, Esantema eritematoso, Esantema papulare, Dermatite, Dermatite acneiforme, Eruzione cutanea tossica.

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Neutropenia

Nei pazienti in trattamento con fulvestrant in associazione a palbociclib nello studio PALOMA3, la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 290 (84.1%) pazienti, con neutropenia di Grado 3 riportata in 200 (58.0%) pazienti e neutropenia di Grado 4 riportata in 40 (11.6%) pazienti. Nel braccio fulvestrant + placebo (n=172), la neutropenia di qualsiasi grado è stata riportata in 6 (3.5%) pazienti. Non sono stati riportati eventi di neutropenia di Grado 3 e 4 nel braccio fulvestrant + placebo.

Nei pazienti in trattamento con fulvestrant in associazione a palbociclib, il tempo mediano al primo episodio di neutropenia di qualsiasi grado è stato di 15 giorni (range: 13-512 giorni) e la durata mediana della neutropenia di grado ≥ 3 è stata di 16 giorni. La neutropenia febbrile è stata riportata in 3 (0,9%) pazienti trattati con fulvestrant in associazione a palbociclib.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi isolati di sovradosaggio con fulvestrant nell'uomo. Se si verifica sovradosaggio, si raccomanda un trattamento sintomatico di supporto. Gli studi nell'animale

suggeriscono che nessun effetto oltre quelli correlati direttamente o indirettamente all'attività antiestrogenica era evidente con dosi più elevate di fulvestrant (vedere paragrafo 5.3).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina, antiestrogeni, codice ATC: L02BA03

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Fulvestrant è un antagonista competitivo del recettore per gli estrogeni (ER) con un'affinità paragonabile all'estradiolo. Fulvestrant blocca l'attività trofica degli estrogeni senza alcuna attività parziale agonista (estrogeno-simile). Il meccanismo d'azione è associato alla degradazione della proteina del recettore per i livelli di estrogeni. Gli studi clinici condotti in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella primario hanno mostrato che fulvestrant provoca una degradazione significativa della proteina ER in tumori ER positivi rispetto a placebo. E' stata osservata anche una riduzione significativa dell'espressione del recettore per il progesterone consistente con la mancanza di effetti intrinseci estrogeno agonisti. E' stato inoltre dimostrato che fulvestrant 500 mg degrada i recettori per gli estrogeni e il marker di proliferazione Ki67 in grado maggiore rispetto a fulvestrant 250 mg nei tumori della mammella in donne in postmenopausa trattate in neoadiuvante.

Efficacia e sicurezza clinica ed nel carcinoma della mammella in fase avanzata

Monoterapia

Uno studio clinico di fase 3 è stato completato in 736 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata con una recidiva di malattia durante o dopo la terapia endocrina adiuvante o con una progressione della malattia in seguito a terapia endocrina per malattia avanzata. Lo studio ha incluso 423 pazienti la cui malattia ha recidivato o è progredita durante la terapia antiestrogenica (sottogruppo AE) e 313 pazienti la cui malattia ha recidivato o è progredita durante la terapia con inibitore dell'aromatasi (sottogruppo AI). Questo studio ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di fulvestrant 500 mg (n=362) con fulvestrant 250 mg (n=374). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) era l'endpoint primario; i principali endpoint secondari di efficacia includevano il tasso di risposta obiettiva (ORR), il tasso di beneficio clinico (CBR) e la sopravvivenza globale (OS). I dati di efficacia per lo studio CONFIRM sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Riassunto dei risultati dell'endpoint primario di efficacia (PFS) e dei principali endpoint secondari di efficacia dello studio CONFIRM

| Variabile | Tipo di stima; confronto tra trattamenti | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg) | | |
|---------------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|---|-----------|--------------------|
| | | | | Hazard ratio | IC 95% | valore <i>p</i> |
| PFS | K-M mediana in mesi; hazard ratio | | | | | |
| Tutti i pazienti | | 6,5 | 5,5 | 0,80 | 0,68;0,94 | 0,006 |
| – Sottogruppo AE (n=423) | | 8,6 | 5,8 | 0,76 | 0,62;0,94 | 0,013 |
| – Sottogruppo AI (n=313) ^a | | 5,4 | 4,1 | 0,85 | 0,67;1,08 | 0,195 |
| OS^b | K-M mediana in mesi; hazard ratio | | | | | |
| Tutti i pazienti | | 26,4 | 22,3 | 0,81 | 0,69;0,96 | 0,016 ^c |
| – Sottogruppo AE (n=423) | | 30,6 | 23,9 | 0,79 | 0,63;0,99 | 0,038 ^c |
| – Sottogruppo AI (n=313) ^a | | 24,1 | 20,8 | 0,86 | 0,67;1,11 | 0,241 ^c |
| Variabile | Tipo di stima, confronto tra trattamenti | Fulvestrant 500 mg (N=362) | Fulvestrant 250 mg (N=374) | Confronto tra gruppi (Fulvestrant 500 mg/ Fulvestrant 250 mg) | | |
| | | | | Differenza assoluta in % | IC 95% | |
| ORR^d | % di pazienti con OR, differenza assoluta in % | | | | | |
| Tutti i pazienti | | 13,8 | 14,6 | -0,8 | -5,8;6,3 | |
| – Sottogruppo AE (n=296) | | 18,1 | 19,1 | -1,0 | -8,2;9,3 | |
| – Sottogruppo AI (n=205) ^a | | 7,3 | 8,3 | -1,0 | -5,5;9,8 | |
| CBR^e | % di pazienti con CB; differenza assoluta in % | | | | | |
| Tutti i pazienti | | 45,6 | 39,6 | 6,0 | -1,1;13,3 | |
| – Sottogruppo AE (n=423) | | 52,4 | 45,1 | 7,3 | -2,2;16,6 | |
| – Sottogruppo AI (n=313) ^a | | 36,2 | 32,3 | 3,9 | -6,1;15,2 | |

^a Fulvestrant è indicato nelle pazienti che hanno avuto una recidiva o una progressione durante la terapia con antiestrogeno. I risultati nel sottogruppo AI sono inconcludenti.

^b Dato di OS finale calcolato al raggiungimento del 75% degli eventi.

^c Valore nominale della *p* ottenuto senza aggiustamento per la molteplicità tra l'analisi iniziale di sopravvivenza globale al raggiungimento del 50% degli eventi e l'aggiornamento dell'analisi di sopravvivenza al raggiungimento del 75% degli eventi.

^d L'ORR è stato misurato nei pazienti valutabili per la risposta al basale (cioè quelli con malattia misurabile al basale: 240 pazienti nel gruppo di fulvestrant 500 mg e 261 pazienti nel gruppo di fulvestrant 250 mg).

^e Pazienti con miglior risposta obiettiva di risposta completa, di risposta parziale o malattia stabile ≥24 settimane.

PFS: Sopravvivenza libera da progressione; ORR: tasso di risposta obiettiva; OR: risposta obiettiva; CBR: Tasso di Beneficio Clinico; CB: Beneficio Clinico; OS: Sopravvivenza Globale; K-M: Kaplan-Meier; IC: Intervallo di Confidenza; AI: Inibitore dell'Aromatasi; AE: Antiestrogeno.

È stato condotto uno studio multicentrico di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, doppio placebo, con fulvestrant 500 mg rispetto ad anastrozolo 1 mg in donne in postmenopausa con carcinoma alla mammella localmente avanzato o metastatico, con ER-positivo e/o PgR-positivo, che non sono state trattate precedentemente con alcuna terapia ormonale. Un totale di 462 pazienti è stato randomizzato 1:1 in modo sequenziale per ricevere fulvestrant 500 mg o anastrozolo 1 mg. La randomizzazione è stata stratificata per setting di malattia (localmente avanzata o metastatica), previa chemioterapia per malattia in fase avanzata e malattia misurabile.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore in base ai criteri RECIST 1.1 (valutazione della risposta nei tumori solidi). Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso la sopravvivenza globale (OS) ed il tasso obiettivo di risposta (ORR)

I pazienti arruolati in questo studio avevano un'età media di 63 anni (range 36;90). La maggioranza dei pazienti (87,0%) avevano malattia metastatica al basale. Il cinquantacinque per cento (55,0%) dei pazienti aveva metastasi viscerali al basale. Un totale di 17,1% dei pazienti aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per malattia avanzata; Il 84,2% dei pazienti aveva malattia misurabile.

Sono stati osservati risultati consistenti nella maggioranza dei sottogruppi pre-specificati di pazienti. Per il sottogruppo di pazienti con malattia limitata a metastasi non-viscerali (n=208), il HR era 0,592 (95% IC: 0,419;0,837) per il braccio con fulvestrant rispetto al braccio con anastrozolo. Per il sottogruppo di pazienti con metastasi viscerali (n=254), il HR era 0,993 (95% IC: 0,740;1,331) per il braccio di fulvestrant rispetto al braccio di anastrozolo. I risultati di efficacia dello studio FALCON sono riportati in Tabella 3 ed in Figura 1.

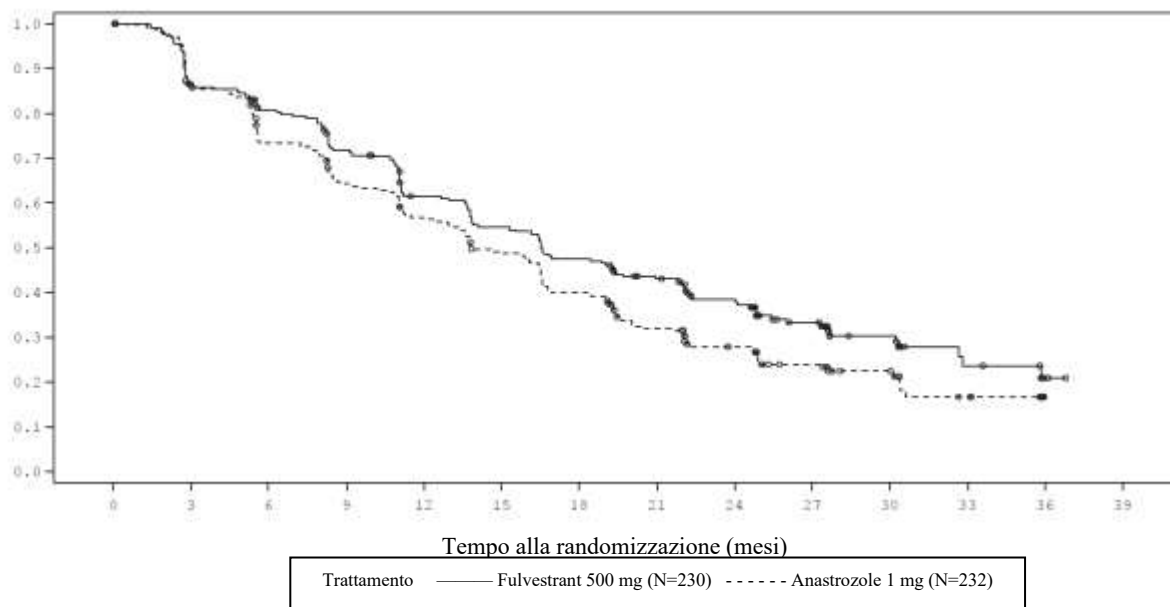
Tabella 4 Riassunto dei risultati degli endpoint primari di efficacia (PFS) e dei principali endpoint secondari di efficacia (Valutazione dello Sperimentatore, Intent-To-Treat Population) – Studio FALCON

| | Fulvestrant 500 mg (N=230) | Anastrozole 1 mg (N=232) |
|---|---|---|
| Sopravvivenza Libera da Progressione | | |
| Numero di Eventi di PFS (%) | 143 (62,2%) | 166 (71,6%) |
| PFS Hazard Ratio (IC95%) e p-value | HR 0,797 (0,637 – 0,999) p = 0,0486 | |
| PFS Mediana [mesi (IC95%)] | 16,6 (13,8;21,0) | 13,8 (12,0;16,6) |
| Numero di Eventi* di OS | 67 (29,1%) | 75 (32,3%) |
| OS Hazard Ratio (IC95%) e p-value | HR 0,875 (0,629;1,217) p = 0,4277 | |
| ORR** | 89 (46,1%) | 88 (44,9%) |
| ORR Odds Ratio (IC95%) e p-value | OR 1.074 (0,716;1,614) p = 0,7290 | |
| DoR Mediana (mesi) | 20,0 | 13,2 |
| CBR | 180 (78,3%) | 172 (74,1%) |
| CBR Odds Ratio (IC95%) e p-value | OR 1,253 (0,815;1,932) p = 0,3045 | |

*(31% maturità) analisi di OS non finale

**per pazienti con malattia misurabile

Figura 1 Kaplan-Meier Plot di Sopravvivenza Libera da Progressione (Investigator Assessment, Intent-To-Treat Population) — Studio FALCON



Numero dei pazienti a rischio

| | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| FUL500 | 230 | 187 | 171 | 150 | 124 | 110 | 96 | 81 | 63 | 44 | 24 | 11 | 2 | 0 |
| ANASI | 232 | 194 | 162 | 139 | 120 | 102 | 84 | 60 | 45 | 31 | 22 | 10 | 0 | 0 |

Due studi clinici di fase 3 sono stati completati su un totale di 851 donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in fase avanzata che presentavano una recidiva di malattia durante o dopo terapia adiuvante endocrina o progressione dopo terapia endocrina per malattia avanzata. Il settantasette per cento (77%) della popolazione in studio era affetta da carcinoma della mammella con recettori per gli estrogeni positivi. Questi studi hanno confrontato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione mensile di fulvestrant 250 mg con la somministrazione giornaliera di 1 mg di anastrozolo (inibitore dell'aromatasi). Complessivamente fulvestrant alla dose mensile di 250 mg è stato efficace almeno quanto anastrozolo in termini di sopravvivenza libera da progressione, risposta obiettiva e tempo al decesso. Per nessuno di questi parametri sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di trattamento. La sopravvivenza libera da progressione era l'obiettivo primario. L'analisi combinata di entrambe le sperimentazioni ha dimostrato che l'83% dei pazienti che avevano ricevuto fulvestrant ha progredito rispetto all'85% dei pazienti che avevano ricevuto anastrozolo. L'analisi combinata di entrambi gli studi ha dimostrato che, per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione, il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo è stato 0,95 (IC95% 0,82 a 1,10). Il tasso di risposta obiettiva per fulvestrant 250 mg è stato del 19,2% rispetto al 16,5% per anastrozolo. Il tempo mediano al decesso è stato di 27,4 mesi per pazienti in trattamento con fulvestrant e 27,6 mesi per pazienti in trattamento con anastrozolo. Il rapporto di rischio di fulvestrant 250 mg rispetto ad anastrozolo, per quanto riguarda il tempo al decesso, è stato 1,01 (IC95% 0,86 a 1,19).

Terapia di associazione a palbociclib

Uno studio di Fase 3, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico che confronta fulvestrant 500 mg in associazione a palbociclib 125 mg *versus* fulvestrant 500 mg in associazione a placebo è stato condotto in donne con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato, non operabile o non trattabile con radioterapia con intento curativo, o con carcinoma mammario metastatico indipendentemente dal loro stato di menopausa e la cui malattia era progredita dopo una precedente terapia endocrina nel setting (neo) adiuvante o metastatico.

Un totale di 521 donne in pre/peri e postmenopausa che erano progredite in corso o entro 12 mesi dalla conclusione della terapia endocrina adiuvante, oppure in corso o entro 1 mese dalla precedente terapia endocrina per malattia avanzata, sono state randomizzate 2:1 a fulvestrant più palbociclib o fulvestrant più placebo e stratificate per documentata sensibilità alla precedente terapia ormonale, stato

menopausale all'ingresso nello studio (pre/perì vs. postmenopausa) e presenza di metastasi viscerali. Le donne in pre/perimenopausa hanno ricevuto l'agonista dell'LHRH goserelin. Le pazienti con malattia avanzata/metastatica, sintomatica, a diffusione viscerale, che erano a rischio di complicazioni pericolose per la vita nel breve termine (che includevano pazienti con versamenti incontrollati e massivi [pleurici, pericardici, peritoneali], con linfangite polmonare e un coinvolgimento epatico maggiore del 50%) non sono state considerate eleggibili a partecipare allo studio.

Le pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento assegnato fino a progressione obiettiva della malattia, deterioramento sintomatico, tossicità inaccettabile, decesso o ritiro del consenso, a seconda di quale evento si sia verificato prima. Non è stato consentito il crossover tra i bracci di trattamento.

Le pazienti sono state ben bilanciate per dati demografici basali e caratteristiche prognostiche tra il braccio fulvestrant più palbociclib ed il braccio fulvestrant più placebo. L'età mediana delle pazienti arruolate in questo studio era di 57 anni (range 29, 88). In ciascun braccio di trattamento la maggior parte delle pazienti era di razza bianca, aveva una sensibilità documentata alla precedente terapia ormonale ed era in postmenopausa. Circa il 20% delle pazienti era in pre/perimenopausa. Tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente terapia sistemica e la maggior parte delle pazienti in ciascun braccio di trattamento aveva ricevuto un precedente regime chemioterapico per la diagnosi primaria. Più della metà (62%) aveva un ECOG PS pari a 0, il 60% aveva metastasi viscerali ed il 60% aveva ricevuto più di 1 linea ormonale precedente per la diagnosi primaria.

L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata dallo sperimentatore secondo i criteri RECIST 1.1. Sono state eseguite analisi di supporto della PFS sulla base di una Revisione Radiologica Centrale Indipendente. Gli endpoint secondari hanno incluso OR, CBR, sopravvivenza globale (OS), sicurezza ed il tempo al peggioramento (TTD) del sintomo dolore.

Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario di prolungamento della PFS valutata dallo sperimentatore all'analisi ad interim condotta sull'82% degli eventi di PFS pianificati; i risultati hanno superato il limite di efficacia pre-specificato secondo il metodo Haybittle-Peto ($\alpha = 0,00135$), dimostrando un prolungamento statisticamente significativo della PFS ed un effetto del trattamento clinicamente significativo. Un aggiornamento più maturo dei dati di efficacia è riportato in Tabella 5.

Dopo un tempo mediano di follow-up di 45 mesi, l'analisi finale della OS è stata eseguita basandosi su 310 eventi (60% dei pazienti randomizzati). È stata osservata una differenza di 6,9 mesi nella OS mediana per il braccio palbociclib più fulvestrant rispetto al placebo più fulvestrant; questo risultato non è statisticamente significativo al livello di rilevanza predeterminato di 0,0235 (1 lato). Nel braccio placebo più fulvestrant, il 15,5% dei pazienti randomizzati ha ricevuto palbociclib e altri inibitori CDK come trattamenti successivi post-progressione.

I risultati dello studio PFS valutato dallo sperimentatore e i dati finali della OS secondo lo studio PALOMA3 sono riportati in Tabella 5. Le relative curve di Kaplan-Meier sono rappresentate in Figura 2 e 3, rispettivamente.

Tabella 5 Risultati di efficacia – Studio PALOMA3 (Valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat)

| | Analisi aggiornata (Cut-off 23 Ottobre 2015) | |
|---|---|--|
| | Fulvestrant più palbociclib (N=347) | Fulvestrant più placebo (N=174) |
| Sopravvivenza libera da progressione | | |
| Mediana [mesi (IC 95%)] | 11,2 (9,5- 12,9) | 4,6 (3,5- 5,6) |
| Hazard ratio (IC 95%) e <i>p-value</i> | 0,497 (0,398- 0,620), $p < 0,000001$ | |
| Endpoint secondari | | |
| OR [% (IC 95%)] | 26,2 (21,7- 31,2) | 13,8 (9,0- 19,8) |

| | | |
|---|--|-------------------|
| OR (malattia misurabile) [% (IC 95%)] | 33,7 (28,1- 39,7) | 17,4 (11,5- 24,8) |
| CBR [% (IC 95%)] | 68,0 (62,8- 72,9) | 39,7 (32,3- 47,3) |
| Sopravvivenza globale generale (OS) (Cutoff 13 aprile 2018) | | |
| Numero di eventi (%) | 201 (57.9) | 109 (62.6) |
| Mediana [mesi (IC 95%)] | 34.9 (28.8, 40.0) | 28.0 (23.6, 34.6) |
| Hazard ratio (IC 95%) e p-value [†] | 0.814 (0.644, 1.029) p=0.0429 ^{†*} | |

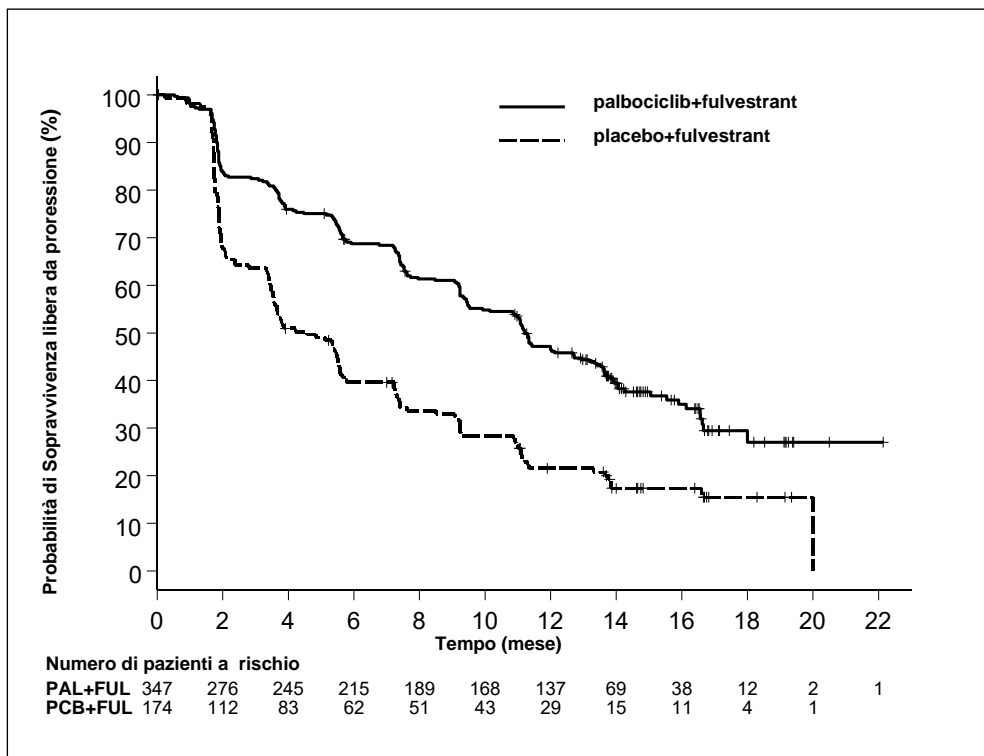
CBR= risposta in termini di beneficio clinico; IC= intervallo di confidenza; N=numero di pazienti; OR= risposta obiettiva

I risultati degli endpoint secondari sono basati su risposte confermate e non confermate secondo RECIST 1.1.

*Non statisticamente significativo.

[†]p-value di 1 lato dal test log-rank stratificato in base alla presenza di metastasi viscerali e sensibilità alla precedente terapia endocrina per randomizzazione.

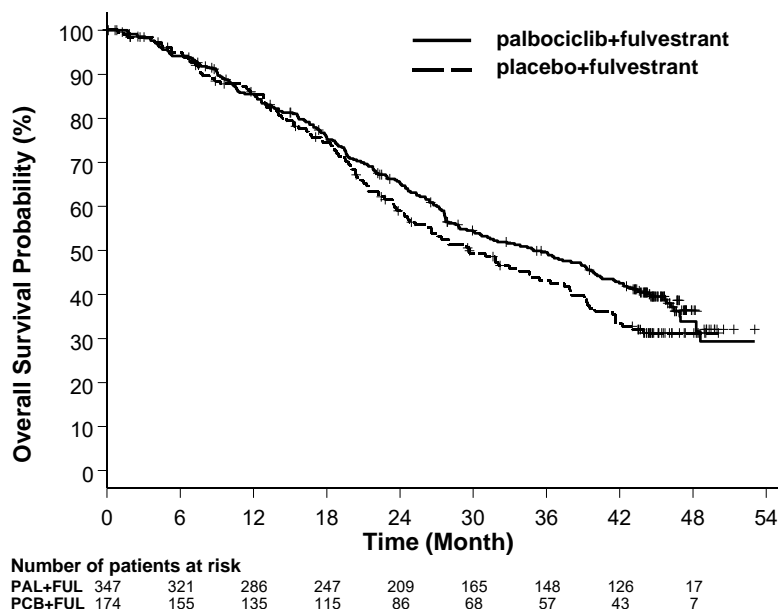
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (valutazione dello sperimentatore, popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3 (Cutoff 23 ottobre 2015)



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

È stata osservata una riduzione del rischio di progressione della malattia o di decesso nel braccio fulvestrant più palbociclib in tutti i singoli sottogruppi di pazienti analizzati e definiti in base alla stratificazione e alle caratteristiche basali. Questo è risultato evidente in donne in pre/perimenopausa (HR 0,46 [IC 95%: 0,28-0,75]) ed in donne in postmenopausa (HR 0,52 [IC 95%: 0,40-0,66]) e in pazienti con malattia metastatica in sede viscerale (HR 0,50 [IC 95%: 0,38-0,65]) e non viscerale (HR 0,48 [IC 95%: 0,33-0,71]). È stato osservato un beneficio anche a prescindere dalle linee di terapia precedenti nel setting metastatico, indipendentemente dalla linea: 0 (HR 0,59 [IC 95%: 0,37-0,93]), 1 (HR 0,46 [IC 95%: 0,32-0,64]), 2 (HR 0,48 [IC 95%: 0,30-0,76]) o ≥ 3 linee (HR 0,59 [IC 95%: 0,28-1,22]).

Figura 3. Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione intent-to-treat) – Studio PALOMA-3 (Cutoff 13 aprile 2018)



FUL=fulvestrant; PAL=palbociclib; PCB=placebo.

Altre misure di efficacia (OR e TTR) analizzate nei sottogruppi di pazienti con o senza malattia viscerale sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6 Risultati di efficacia nella malattia viscerale e non-viscerale dallo studio PALOMA-3 (popolazione intent-to-treat)

| | Malattia Viscerale | | Malattia Non-viscerale | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| | Fulvestrant più palbociclib (N=206) | Fulvestrant più placebo (N=105) | Fulvestrant più palbociclib (N=141) | Fulvestrant più placebo (N=69) |
| OR [% (IC 95%)] | 35,0 (28,5- 41,9) | 13,3 (7,5- 21,4) | 13,5 (8,3- 20,2) | 14,5 (7,2- 25,0) |
| TTR*, Mediana [mesi (range)] | 3,8 (3,5- 16,7) | 5,4 (3,5- 16,7) | 3,7 (1,9- 13,7) | 3,6 (3,4- 3,7) |

* Risultati di risposta basati sulle risposte confermate.

N=numero di pazienti; IC= intervallo di confidenza; OR=risposta obiettiva; TTR=tempo alla risposta del primo tumore.

I sintomi riferiti dalle pazienti sono stati valutati utilizzando il questionario sulla qualità della vita della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (QLQ)-C30 ed il relativo Breast Cancer Module (EORTC QLQ-BR23). Un totale di 335 pazienti nel braccio fulvestrant più palbociclib e 166 pazienti nel braccio fulvestrant più placebo hanno completato il questionario al basale e almeno in una visita post-basale.

Il tempo al peggioramento è stato pre-specificato come l'intervallo di tempo tra il basale e la prima occorrenza di un aumento ≥ 10 punti rispetto al basale dei punteggi del sintomo dolore. L'aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha comportato un beneficio sintomatologico ritardando significativamente il tempo al peggioramento del sintomo dolore rispetto a fulvestrant più placebo (mediana 8,0 mesi versus 2,8 mesi; HR =0,64 [IC 95%: 0,49- 0,85]; $p<0,001$).

Effetti sull'endometrio in postmenopausa

I dati preclinici non suggeriscono un effetto stimolatore di fulvestrant sull'endometrio postmenopausale (vedere paragrafo 5.3). Uno studio di due settimane su volontarie sane in postmenopausa trattate con 20 µg al giorno di etinil estradiolo ha mostrato che il pre-trattamento con fulvestrant 250 mg risulta in una stimolazione significativamente ridotta dell'endometrio postmenopausale, confrontato con il pre-trattamento con il placebo, valutata attraverso lo spessore endometriale misurato ecograficamente.

Nei pazienti con carcinoma della mammella trattati con fulvestrant 500 mg o con fulvestrant 250 mg il trattamento neoadiuvante protratto fino a 16 settimane non ha portato a modificazioni clinicamente significative dello spessore dell'endometrio, indicando una mancanza di effetto agonista. Nelle pazienti studiate con carcinoma della mammella non vi è evidenza di effetti avversi sull'endometrio. Nessun dato è disponibile sulla morfologia endometriale.

Nei due studi a breve termine (1 e 12 settimane) in pazienti in premenopausa con malattia ginecologica benigna, non sono state osservate differenze significative nello spessore endometriale attraverso misurazione ecografica tra i gruppi fulvestrant e placebo.

Effetti sul tessuto osseo

Non ci sono dati a lungo termine sull'effetto di fulvestrant sul tessuto osseo. Nei pazienti con carcinoma della mammella trattati con fulvestrant 500 mg o con fulvestrant 250 mg il trattamento neoadiuvante protratto fino a 16 settimane non ha portato a modificazioni clinicamente significative dei marcatori sierici del turnover osseo.

Popolazione pediatrica

Fulvestrant non è indicato per l'utilizzo nei bambini. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con fulvestrant in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Uno studio di Fase 2 in aperto ha investigato la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di fulvestrant in 30 bambine di età compresa tra 1 e 8 anni con Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS). Le pazienti pediatriche hanno ricevuto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant di 4 mg/kg. Questo studio di 12 mesi ha investigato una serie di endpoint per la sindrome di McCune Albright ed ha mostrato una riduzione nella frequenza di sanguinamento vaginale ed una riduzione nel tasso di progressione dell'età ossea. Le concentrazioni minime allo stato stazionario di fulvestrant nelle bambine in questo studio sono state coerenti con quelle negli adulti (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono state nuove evidenze sulla sicurezza emerse da questo piccolo studio, ma i dati a 5 anni non sono ancora disponibili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di fulvestrant tramite un'iniezione intramuscolare a lunga durata d'azione, fulvestrant viene assorbito lentamente e le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) sono raggiunte dopo circa 5 giorni. La somministrazione della dose di fulvestrant 500 mg raggiunge livelli di esposizione uguali o prossimi allo stato stazionario entro il primo mese di somministrazione (media [CV]: AUC 475 [33,4%] ng.giorni/mL, C_{max} 25,1 [35,3%] ng/mL C_{min} 16,3 [25,9%] ng/mL, rispettivamente). Le concentrazioni plasmatiche di fulvestrant allo stato stazionario si mantengono entro un intervallo relativamente stretto fino ad una differenza di circa 3 volte tra la concentrazione massima e minima. Dopo somministrazione intramuscolare, l'esposizione è approssimativamente proporzionale alla dose nell'intervallo di dose tra 50 e 500 mg.

Distribuzione

Fulvestrant è soggetto a distribuzione estesa e rapida. L'ampio volume apparente di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}), approssimativamente da 3 a 5 L/kg, suggerisce che la distribuzione sia per la maggior parte extravascolare. Fulvestrant è altamente legato alle proteine plasmatiche (99%). Le

frazioni di lipoproteine a bassissima densità (VLDL), a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL) sono i principali componenti leganti. Non sono stati effettuati studi di interazione sul legame competitivo con le proteine. Il ruolo della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) non è stato determinato.

Biotrasformazione

Il metabolismo di fulvestrant non è stato completamente valutato, ma coinvolge un insieme di numerose possibili vie di biotrasformazione analoghe a quelle degli steroidi endogeni. I metaboliti identificati (inclusi i metaboliti 17-chetone, solfone, 3-solfato, 3 e 17 glucuronidi) sono meno attivi o hanno un'attività simile a fulvestrant nei modelli antiestrogeni. Gli studi che utilizzano preparati di fegato umano ed enzimi umani ricombinanti indicano che il CYP3A4 è l'unico isoenzima P450 coinvolto nell'ossidazione di fulvestrant; comunque, *in vivo* le vie non P450 appaiono essere predominanti. I dati *in vitro* suggeriscono che fulvestrant non inibisce gli isoenzimi CYP450.

Eliminazione

Fulvestrant viene eliminato principalmente nella forma metabolizzata. La principale via di escrezione è tramite le feci con meno dell'1% escreto nelle urine. Fulvestrant ha una clearance elevata, $11 \pm 1,7$ mL/min/kg, che suggerisce un rapporto elevato di estrazione epatica. Dopo somministrazione intramuscolare, l'emivita terminale ($t_{1/2}$) è regolamentata dalla velocità di assorbimento ed è stata stimata essere 50 giorni.

Popolazioni speciali

In una analisi farmacocinetica di popolazione dei dati derivanti dagli studi di Fase 3 non è stata rilevata alcuna differenza nel profilo farmacocinetico di fulvestrant rispetto all'età (intervallo tra 33 e 89 anni), al peso (40;127 kg) o alla razza.

Compromissione renale

La farmacocinetica di fulvestrant non è influenzata in modo clinicamente rilevante in caso di compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in una sperimentazione clinica a singola dose eseguita in soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh classe A e B). Nello studio è stata utilizzata una dose elevata di una formulazione per iniezione intramuscolare a più breve durata. Nei soggetti con compromissione epatica vi è stato un incremento fino a circa 2,5 volte del valore di AUC rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti trattati con fulvestrant, un incremento dell'esposizione di questa entità è considerato essere ben tollerato. Le donne con grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) non sono state valutate.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di fulvestrant è stata valutata in una sperimentazione clinica condotta in 30 bambine con Pubertà Precoce Progressiva associata con la sindrome di McCune Albright (MAS) (vedere paragrafo 5.1). Le pazienti pediatriche avevano un'età tra 1 e 8 anni ed hanno ricevuto una dose mensile intramuscolare di fulvestrant di 4 mg/kg. La media geometrica (deviazione standard) della concentrazione minima allo stato stazionario ($C_{min,ss}$) e l' AUC_{ss} sono state rispettivamente di 4,2 (0,9) ng/mL e 3.680 (1.020) ng*hr/mL. Sebbene i dati raccolti fossero limitati, le concentrazioni minime allo stato stazionario di fulvestrant nelle bambine appaiono essere coerenti con quelle degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta di fulvestrant è bassa.

La soluzione iniettabile e altre formulazioni di fulvestrant sono state ben tollerate nelle specie animali negli studi a dose ripetuta. Reazioni locali, inclusa miosite e granuloma al sito di iniezione sono state attribuite al veicolo, ma la gravità della miosite nel coniglio aumentava con fulvestrant, rispetto al controllo con soluzione salina. Negli studi di tossicità condotti nei ratti e nei cani con dosi multiple

intramuscolari di fulvestrant, l'attività antiestrogenica di fulvestrant è stata responsabile della maggior parte degli effetti osservati, particolarmente sul sistema riproduttivo femminile ma anche su altri organi sensibili agli ormoni in entrambi i sessi. Arteriti, che coinvolgono diversi tipi di tessuti, sono state osservate in alcuni cani dopo trattamento cronico (12 mesi).

Negli studi nel cane dopo somministrazione orale ed endovenosa sono stati osservati effetti sul sistema cardiovascolare (lievi sopralivellamenti del segmento S-T dell'ECG [orale] e arresto sinusale in 1 cane [endovena]). Questi si sono verificati a livelli di esposizione più alti che nei pazienti ($C_{max} > 15$ volte) e sono probabilmente di limitato significato per la sicurezza nell'uomo alla dose clinica.

Fulvestrant non ha dimostrato potenziale genotossico.

Fulvestrant ha mostrato effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo embrionale/fetale compatibili con la sua attività antiestrogenica a dosi simili alla dose clinica. Nei ratti sono state osservate una riduzione reversibile della fertilità nella femmina e della sopravvivenza dell'embrione, distocia e un'augmentata incidenza di anomalie del feto incluso flessione tarsale. I conigli trattati con fulvestrant non sono riusciti a proseguire la gravidanza. Sono stati osservati aumenti del peso della placenta e perdita dei feti dopo l'impianto. È stata osservata un'augmentata incidenza di variazioni fetali nei conigli (spostamento all'indietro della cintura pelvica e della 27a vertebra pre-sacrale).

Uno studio a due anni di oncogenesi nei ratti (con somministrazione intramuscolare di fulvestrant) ha mostrato un'augmentata incidenza di tumori ovarici benigni delle cellule della granulosa nelle femmine di ratto alle alte dosi, 10 mg/ratto/15 giorni, e un'augmentata incidenza di tumori testicolari delle cellule di Leydig nei maschi. In uno studio a due anni di oncogenesi nel topo (con somministrazione orale giornaliera) è stato osservato un incremento dell'incidenza dei tumori stromali del cordone sessuale ovarico (sia benigno che maligno) alle dosi di 150 e 500 mg/kg/die. Al livello di assenza di effetti per questi risultati, i livelli di esposizione sistemica (AUC) erano, nei ratti, approssimativamente 1,5 volte il livello di esposizione previsto nell'uomo, nelle femmine e 0,8 volte nei maschi, nei topi invece, approssimativamente 0,8 volte il livello di esposizione previsto nell'uomo, sia nei maschi che nelle femmine. L'induzione di tali tumori è compatibile con le alterazioni del feedback endocrino correlate alla farmacologia nei livelli di gonadotropina causate da anti-estrogeni negli animali fertili. Pertanto, questi risultati non sono considerati rilevanti per l'uso di fulvestrant in donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella in fase avanzata.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che fulvestrant può avere potenziali effetti avversi per l'ambiente acquatico (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Benzil benzoato
Alcool benzilico
Etanolo, anidro
Olio di ricino, purificato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2 °C – 8 °C).

Devono essere limitate le escursioni di temperatura al di fuori dei 2 °C; 8 °C e si deve evitare un periodo di conservazione superiore a 28 giorni a una temperatura di conservazione del prodotto <25 °C (ma superiore ai 2;8 °C). Dopo le escursioni termiche, il prodotto deve essere riportato immediatamente alle condizioni di conservazione raccomandate (conservare e trasportare in frigorifero 2°C;8°C).

Le escursioni termiche hanno un effetto cumulativo sulla qualità del prodotto e il periodo di tempo di 28 giorni non deve essere superiore alla durata del periodo di validità di Fulvestrant Mylan (vedere paragrafo 6.3). L'esposizione a temperature inferiori a 2°C non danneggia il prodotto purché non venga conservato a temperature inferiori a -20°C.

Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La presentazione in siringa preriempita è composta da:

Una siringa preriempita di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblata con una chiusura di garanzia, contenente 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. È fornito anche un ago di sicurezza provvisto di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione al corpo della siringa.

Oppure

due siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

Oppure

quattro siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

Oppure

sei siringhe preriempite di vetro chiaro tipo 1 con pistone in polipropilene, assemblate con una chiusura di garanzia, contenenti ciascuna 5 mL di Fulvestrant Mylan soluzione per iniezione. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la somministrazione

Iniettare in accordo alle linee guida locali per l'esecuzione di iniezioni intramuscolari di grande volume.

NOTA: A causa della vicinanza al nervo sciatico sottostante, si deve usare cautela durante la somministrazione di Fulvestrant Mylan al sito di iniezione dorsogluteale (vedere paragrafo 4.4).

Avvertenze – Non sterilizzare in autoclave l'ago con il dispositivo di protezione (Ago Ipodermico con protezione BD SafetyGlide) prima dell'uso. Le mani devono rimanere dietro l'ago per tutto il tempo dell'uso e dello smaltimento.

Per ciascuna delle due siringhe:

- Rimuovere il corpo della siringa di vetro dal vassoio e verificare che non sia danneggiato.
- Togliere l'ago di sicurezza (SafetyGlide) dal confezionamento esterno.
- Prima della somministrazione le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per la contaminazione particellare e per lo scolorimento.
- Tenere la siringa in posizione verticale sulla parte zigrinata (C). Con l'altra mano, afferrare il tappo (A) e con attenzione inclinare avanti e indietro fino a quando il tappo si stacca e può essere rimosso, non ruotare (vedere Figura 1)
- Rimuovere il tappo (A) tirandolo dritto verso l'alto. Per assicurare la sterilità non toccare la punta della siringa (B) (vedere Figura 2).

Figura 1

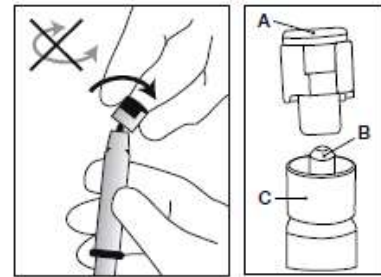
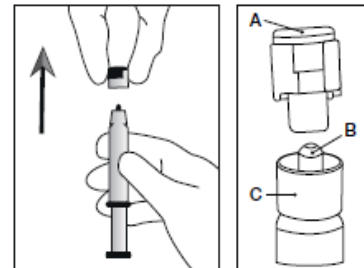
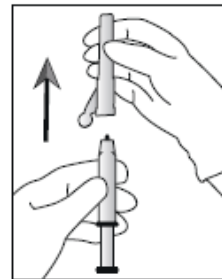


Figura 2



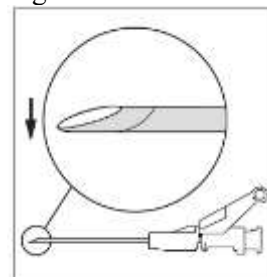
- Attaccare l'ago di sicurezza al Luer-Lok e ruotare per bloccare saldamente (vedere Figura 3).
- Controllare che l'ago sia fissato sul connettore Luer prima di rimuoverlo al di fuori del piano verticale
- Togliere la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.
- Portare la siringa riempita al sito di somministrazione.
- Rimuovere la guaina dell'ago.
- Espellere l'eccesso di gas dalla siringa.

Figura 3



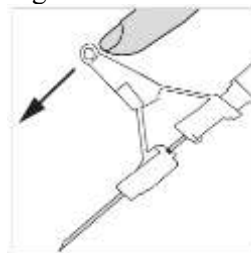
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo (area glutea). Per comodità dell'utilizzatore la punta dell'ago "smussata" è allineata al braccio della leva (vedere Figura 4).

Figura 4



- Dopo l'iniezione applicare immediatamente la forza di un singolo dito sul braccio della leva con attivazione assistita per attivare il meccanismo di protezione (vedere Figura 5). NOTA: attivarlo lontano da sé e dagli altri. Udire il click e confermare visivamente che la punta dell'ago sia completamente coperta.

Figura 5



Smaltimento

Le siringhe preriempite sono **solo** per uso singolo.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANCIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Mylan Teoranta
Coill Rua
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.
fulvestrant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una siringa preriempita contiene fulvestrant 250 mg in 5 mL di soluzione

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Benzil benzoato
Alcool benzilico
Etanolo, anidro
Olio di ricino, purificato

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione

1 siringa preriempita (5 mL).
1 ago di sicurezza.
2 siringhe preriempite (5 mL ciascuna).
2 aghi di sicurezza.
4 siringhe preriempite (5 mL ciascuna).
4 aghi di sicurezza.
6 siringhe preriempite (5 mL ciascuna).
6 aghi di sicurezza.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intramuscolare.
Unicamente per uso singolo.
Per le istruzioni complete sulla somministrazione di Fulvestrant Mylan e l'uso dell'ago di sicurezza vedere le Istruzioni per la somministrazione allegate.
Per ricevere la dose mensile raccomandata di 500 mg devono essere somministrate due siringhe.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare in frigorifero.
Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Vedere il Foglio Illustrativo per informazioni sulle escursioni di temperatura.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
FRANCIA

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1253/001
EU/1/17/1253/002
EU/1/17/1253/003
EU/1/17/1253/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
fulvestrant
Uso i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Fulvestrant Mylan 250 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita fulvestrant

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Fulvestrant Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Fulvestrant Mylan
3. Come usare Fulvestrant Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Fulvestrant Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Fulvestrant Mylan e a cosa serve

Fulvestrant Mylan contiene il principio attivo fulvestrant, che appartiene al gruppo dei bloccanti degli estrogeni. Gli estrogeni, un tipo di ormoni sessuali femminili, possono in alcuni casi essere coinvolti nella crescita del carcinoma della mammella.

Fulvestrant Mylan è utilizzato sia:

- da solo, per il trattamento delle donne in postmenopausa con un tipo di tumore alla mammella chiamato tumore alla mammella positivo per il recettore degli estrogeni localmente avanzato o diffuso in altre parti del corpo (metastatico), o
- in associazione con palbociclib per il trattamento delle donne con un tipo di tumore alla mammella chiamato positivo ai recettori ormonali, negativo al recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano, che è localmente avanzato o diffuso in altre parti del corpo (metastatico). Le donne non ancora in menopausa saranno trattate con un medicinale chiamato agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Quando fulvestrant è somministrato in associazione a palbociclib, è importante leggere anche il foglio illustrativo di palbociclib. Se ha dubbi sull'uso di palbociclib, chieda al suo medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare Fulvestrant Mylan

Non usi Fulvestrant Mylan

- se è allergica a fulvestrant o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se è in corso una gravidanza o sta allattando
- se soffre di malattie gravi del fegato

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista o all'infermiere prima di usare Fulvestrant Mylan se si trova in una delle seguenti condizioni:

- problemi ai reni o al fegato
- basso numero di piastrine (che aiutano la coagulazione del sangue) o problemi di sanguinamento
- precedenti problemi di coaguli nel sangue
- osteoporosi (perdita di densità ossea)
- alcolismo

Bambini e adolescenti

Fulvestrant Mylan non è indicato nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni di età.

Altri medicinali e Fulvestrant Mylan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri medicinali. In particolare, deve informare il medico se sta utilizzando anticoagulanti (medicinali che prevengono i coaguli del sangue).

Gravidanza e allattamento

Non deve usare Fulvestrant Mylan se è in corso una gravidanza. Se vi è la possibilità che possa iniziare una gravidanza, deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Fulvestrant Mylan e per 2 anni dopo l'ultima dose.

Non deve allattare durante il trattamento con Fulvestrant Mylan.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si aspetta che Fulvestrant Mylan influisca sulla capacità di guidare o di usare macchinari, tuttavia, se si sente stanca dopo il trattamento non guidi o usi macchinari.

Fulvestrant Mylan contiene il 10% in peso/volume di etanolo (alcool), cioè 500 mg in 5 mL,, equivalente a 25 mL di birra o 10 mL di vino per la dose di un trattamento (cioè due siringhe). La quantità ridotta di alcool presente in questo medicinale non ha effetti rilevabili.

Fulvestrant Mylan contiene alcool benzilico.

Questo medicinale contiene 500 mg di alcool benzilico in 5 mL, equivalenti a 100 mg/mL (10% in peso/volume). L'alcool benzilico può causare reazioni allergiche.

Fulvestrant Mylan contiene benzil benzoato

Questo medicinale contiene 750 mg di benzil benzoato in 5 mL, equivalenti a 150 mg/mL (15% in peso/volume).

3. Come usare Fulvestrant Mylan

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 500 mg di fulvestrant (due iniezioni da 250 mg/5 mL) somministrata una volta al mese con una dose addizionale di 500 mg somministrata 2 settimane dopo la dose iniziale.

Il medico o l'infermiere somministreranno Fulvestrant Mylan con una iniezione intramuscolare lenta, una in ciascun gluteo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Potrebbe rendersi necessario l'immediato intervento medico, in caso di comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Reazioni allergiche (ipersensibilità), incluso gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola che possono essere segni di reazioni anafilattiche
- Tromboembolismo (aumentato rischio di coaguli nel sangue)*
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Insufficienza epatica

In caso di comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, avvisi il medico, farmacista o infermiere:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Reazioni al sito di iniezione, quali dolore e/o infiammazione
- Livelli anormali degli enzimi del fegato (negli esami del sangue)*
- Nausea (sensazione di malessere)
- Debolezza, stanchezza*
- Dolore muscoloscheletrico ed articolare
- Vampate di calore
- Eruzione cutanea
- Reazioni allergiche (ipersensibilità), incluso gonfiore del viso, labbra, lingua e/o gola

Tutti gli altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Vomito, diarrea o perdita dell'appetito*
- Infezioni delle vie urinarie
- Dolore alla schiena*
- Aumento dei livelli di bilirubina (un pigmento della bile prodotto dal fegato)
- Tromboembolismo (aumentato rischio di coaguli nel sangue)*
- Ridotti livelli di piastrine (trombocitopenia)
- Sanguinamento vaginale
- Dolore nella parte bassa della schiena che si irradia verso una gamba (sciatica)
- Debolezza improvvisa, intorpidimento, formicolio, o perdita di movimento della gamba, in particolare su un solo lato del corpo, problemi improvvisi nella camminata o con l'equilibrio (neuropatia periferica)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Secrezioni vaginali biancastre e dense e candidiasi (infezione)
- Lividi e sanguinamenti al sito di iniezione
- Aumento dei livelli di gamma-GT, un enzima epatico rilevato mediante analisi del sangue
- Infiammazione del fegato (epatite)
- Insufficienza epatica
- Intorpidimento, formicolio e dolore
- Reazioni anafilattiche

* Include reazioni avverse al farmaco per le quali l'esatto contributo di Fulvestrant Mylan non può essere valutato a causa della malattia sottostante.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agencia Italiana del Farmaco all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Fulvestrant Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sull'etichetta della siringa dopo l'abbreviazione Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare e trasportare refrigerato (2 °C;8 °C).

Devono essere limitate le escursioni di temperatura al di fuori dei 2 °C;8 °C e si deve evitare un periodo di conservazione superiore a 28 giorni a una temperatura di conservazione del prodotto <25 °C (ma superiore ai 2;8 °C). Dopo le escursioni termiche, il prodotto deve essere riportato immediatamente alle condizioni di conservazione raccomandate (conservare e trasportare in frigorifero 2°C;8°C). Le escursioni termiche hanno un effetto cumulativo sulla qualità del prodotto e il periodo di tempo di 28 giorni non deve essere superato nella durata del periodo di validità di Fulvestrant Mylan). L'esposizione a temperature inferiori a 2°C non danneggia il prodotto purché non venga conservato a temperature inferiori a -20°C.

Conservare la siringa preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il personale sanitario sarà responsabile della corretta conservazione, dell'uso e dello smaltimento di Fulvestrant Mylan.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Fulvestrant Mylan

- Il principio attivo è fulvestrant. Ciascuna siringa preriempita (5 mL) contiene fulvestrant 250 mg.
- Gli altri componenti sono benzil benzoato (vedere paragrafo 2 “Fulvestrant Mylan contiene benzil benzoato”), alcool benzilico (vedere paragrafo 2 “Fulvestrant Mylan contiene alcool benzilico”), etanolo anidro (vedere paragrafo 2 “Fulvestrant Mylan contiene il 10% in peso/volume di etanolo (alcool)”), olio di ricino purificato.

Descrizione dell'aspetto di Fulvestrant Mylan e contenuto della confezione

Fulvestrant Mylan è una soluzione limpida, da incolore a gialla viscosa in una siringa preriempita assemblata con una chiusura di garanzia, contenente 5 mL di soluzione per iniezione.

Fulvestrant Mylan è disponibile in quattro confezioni, sia una confezione contenente una siringa di vetro preriempita oppure una confezione contenente 2 siringhe di vetro preriempite oppure una confezione contenente 4 siringhe di vetro preriempite oppure una confezione contenente 6 siringhe di vetro preriempite. Sono forniti anche aghi di sicurezza provvisti di dispositivo (BD SafetyGlide) per la connessione a ciascun corpo della siringa.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

MYLAN S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 SAINT-PRIEST
FRANCIA

Produttore

MYLAN TEORANTA
Inverin
Co. Galway
IRLANDA

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982)

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis.
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BPG Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 6 3 1 80

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Fulvestrant Mylan 500 mg (2×250 mg/5 mL soluzione per iniezione) deve essere somministrata utilizzando due siringhe preriempite, vedere paragrafo 3.

Istruzioni per la somministrazione

Avvertenze – Non sterilizzare in autoclave l'ago con il dispositivo di protezione (Ago Ipodermico con protezione BD SafetyGlide) prima dell'uso. Le mani devono rimanere dietro l'ago per tutto il tempo dell'uso e dello smaltimento.

Per ciascuna delle due siringhe:

- Rimuovere il corpo della siringa di vetro dal vassoio e verificare che non sia danneggiato.
- Togliere l'ago di sicurezza (SafetyGlide) dal confezionamento esterno.
- Prima della somministrazione le soluzioni parenterali devono essere ispezionate visivamente per la contaminazione particellare e per lo scolorimento.
- Tenere la siringa in posizione verticale sulla parte zigrinata (C). Con l'altra mano, afferrare il tappo (A) e con attenzione inclinare avanti e indietro fino a quando il tappo si stacca e può essere rimosso, non ruotare (vedere Figura 1)
- Rimuovere il tappo (A) tirandolo dritto verso l'alto. Per assicurare la sterilità non toccare la punta della siringa (B) (vedere Figura 2).

Figura 1

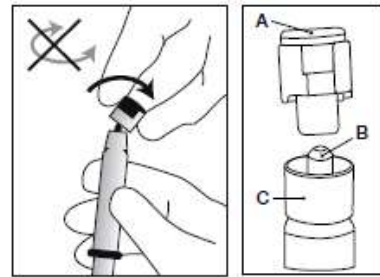
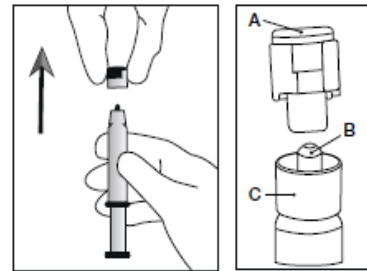
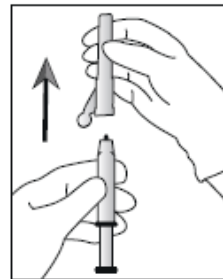


Figura 2



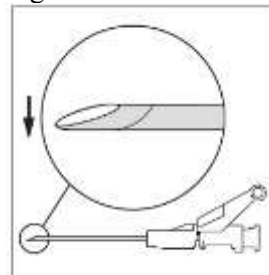
- Attaccare l'ago di sicurezza al Luer-Lok e ruotare per bloccare saldamente (vedere Figura 3).
- Controllare che l'ago sia fissato sul connettore Luer prima di rimuoverlo al di fuori del piano verticale
- Togliere la protezione dell'ago rapidamente per evitare danni alla punta dell'ago.
- Portare la siringa riempita al sito di somministrazione.
- Rimuovere la guaina dell'ago.
- Espellere l'eccesso di gas dalla siringa.

Figura 3



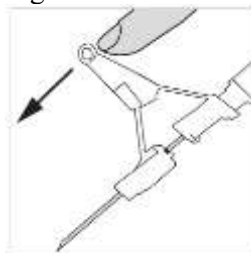
- Somministrare lentamente (1 o 2 minuti/iniezione) per via intramuscolare nel gluteo (area glutea). Per comodità dell'utilizzatore la punta dell'ago "smussata" è allineata al braccio della leva (vedere Figura 4).

Figura 4



- Dopo l'iniezione applicare immediatamente la forza di un singolo dito sul braccio della leva con attivazione assistita per attivare il meccanismo di protezione (vedere Figura 5). NOTA: attivarlo lontano da sé e dagli altri. Udire il click e confermare visivamente che la punta dell'ago sia completamente coperta.

Figura 5



Smaltimento

Le siringhe preriempite sono **solo** per uso singolo.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.